Der Einfluß vom Corpus luteum Hormon Progesteron und von vier Retrogestagenen auf den vaginalen Östrus und das psychische Brunstverhalten kastrierter, östrogenisierter Rattenweibchen

Barbara Schumacher

1975

Aus dem Hormonlabor der Universitäts-Frauenklinik Graz
Direktor: Prof.Dr.E.Navratil

"Der Einfluß vom Corpus luteum Hormon Progesteron und von vier Retrogestagenen auf den vaginalen Östrus und das psychische Brunstverhalten kastrierter, östrogenisierter Rattenweibchen."

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin.

vorgelegt von:
Barbara Schumacher
geb. in Pforzheim

Referent: Prof.Dr.J.Nevinny-Stickel
Korreferent: Prof.Dr.J.Hammerstein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 23.Oktober 1975

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

G l i e d e r u n g :

I. Sexualzyklus

II. Psychische Brunst, Erotisierungszentrum

III. Die Determination der Sexualorgane und des Sexualtriebes

IV. Eigene Versuche:

1) Themenstellung

2) Methodik der Versuche

3) Testsubstanzen

4) Versuchsdauer und Versuchsbedingungen

5) Tabellen und Ergebnisse der Versuche

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0031

Der Einfluß vom Corpus luteum Hormon Progesteron und von vier Retrogestagenen auf den vaginalen Östrus und das psychische Brunstverhalten kastrierter, östrogenisierter Rattenweibchen.

I. Sexualzyklus

Untersucht man laufend Vaginalabstriche von geschlechtsreifen Rattenweibchen, so kann man zyklische Veränderungen der zellmäßigen Zusammensetzung des Sekrets feststellen, die mit charakteristischen histologischen Veränderungen der Ovarien parallel laufen (siehe Tabelle I).

Tabelle I

	O v a r	Vaginalabstrich
Diöstrus	Kleine bis mittlere Follikel, Corpora lutea früherer Zyklen	Schleim, Leukozyten und wenig Epithelien
Proöstrus	Zunehmende Vergrößerung der Follikel, Corpora lutea früherer Zyklen	Schleim und Leukozyten nehmen ab, Epithelien zu, bis reines Epithelstadium erreicht ist. Dann Auftreten von keratinisierten Epithelien (Schollen) in steigendem Maße
Östrus	Große Follikel, Follikelsprung, Beginn der Corpus luteum-Bildung	Verhornte Epithelien oder "Schollen"
Metöstrus	Kleine Follikel, frische Corpora lutea	Wiederauftreten von Leukozyten, Epithelien und Schleim, bis das Diöstrusstadium erreicht ist.

aus "Hormone der Keimdrüsen"[1]

Die psychische Brunst tritt bei den Weibchen um die Zeit des Follikelsprungs im "Vollöstrus" (reines Schollenstadium) auf und verschwindet nach der Corpus luteum Bildung.

Die beiden wichtigsten Ovarialhormone sind "das Follikelhormon" (Östradiol, Östron, Östriol), welches den gesamten weiblichen Sexualapparat und die sekundären Sexualmerkmale zur Entwicklung bringt, und das Corpus luteum Hormon (Progesteron), welches die durch das Follikelhormon proliferierte Uterusschleimhaut zur Aufnahme eines befruchteten Eies drüsig umwandelt. Follikelhormone sowie das Corpus luteum Hormon konnten aus Ovarien und Plazenta in kristalliner Form isoliert und ihre Konstitution aufgeklärt werden.

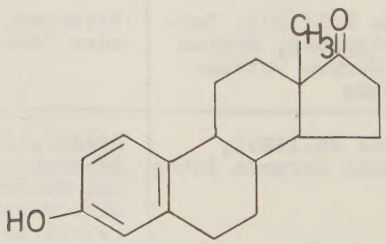
Es produzieren:

die Ovarialfollikel: Östradiol (0.1 µg = 1 RE)*
Östron (0.8 ug = 1 RE)*
Östriol (10 µg = 1 RE)*

die Plazenta: Östriol, Östron, Östradiol

Östron:

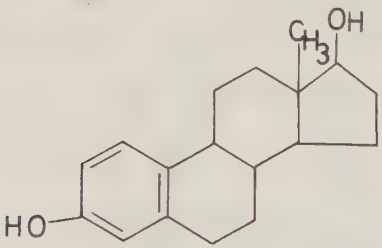
Δ 1,3,5,(10)-Östratrien-3-ol-17-on



*nach W.HOHLWEG[39]

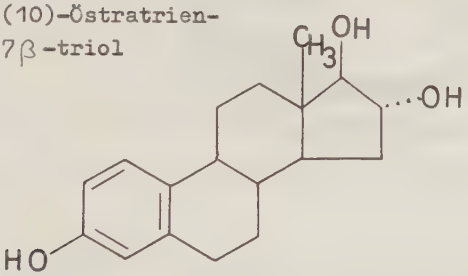
Östradiol:

Δ 1,3,5,(10)-Östratrien-3,17β-diol



Östriol:

Δ 1,3,5,(10)-Östratrien-3,16α,17β-triol



und die Corpora lutea sowie die Plazenta: Progesteron (Formel siehe Kapitel 3, Testsubstanzen).

Die Funktion der Ovarien und damit die Sekretion der Ovarialhormone ist abhängig von der Sekretion zweier Hypophysenvorderlappenhormone, dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) sowie dem luteinisierenden Hormon (LH); ferner von der Steuerung durch das Sexualzentrum, das HOHLWEG UND JUNKMANN[2] im Hypothalamus entdeckten. Forschungen von HOHLWEG ergaben, daß es sich um eine kybernetische Steuerung mit einer negativen und positiven Rückkopplung handelt (Abb. 1).

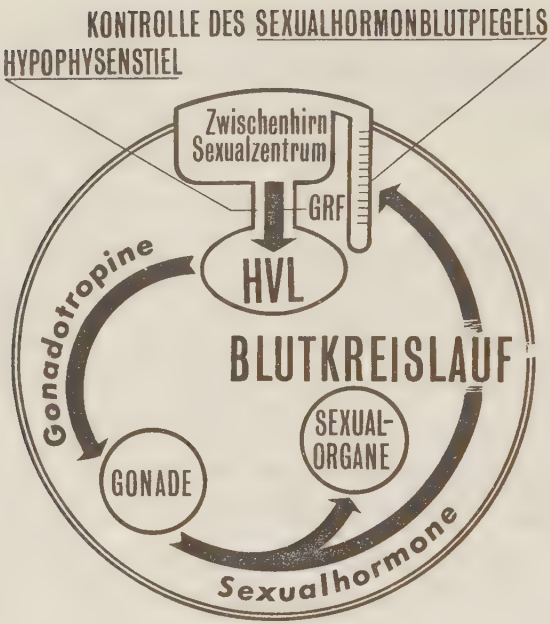


Abb. 1: Schematische Darstellung von W.HOHLWEG.[3]

Die Abbildung 1 zeigt die Steuerung der Gonadenfunktion durch das Sexualzentrum im Zwischenhirn. Es kontrolliert den Blutspiegel der Sexualhormone, wobei zwischen männlichen und weiblichen nicht unterschieden wird. Sobald der Sexualhormonspiegel unter die physiologische Norm sinkt, werden vom Zwischenhirn über das Blut Neurosekrete, sogenannte "releasing factors" (eine Isolierung des FSH- und LH-releasing factors gelang inzwischen), an den HVL abgegeben. Dort bewirken

sie die Bildung und Abgabe der Gonadotropine FSH und LH, die ihrerseits auf die Gonaden einwirken und deren Hormonsekretion in Gang bringen. Übersteigt der Sexualhormonspiegel eine bestimmte Schwelle, dann reagiert das Sexualzentrum mit einer Verminderung bzw. Einstellung der Abgabe von Gonadotropin-releasing Factoren (negative Rückkopplung)[4].

Die positive Rückkopplung ist seit 1934 als "HOHLWEG-Effekt"[5] bekannt. HOHLWEG fand, daß eine einmalige Östrogeninjektion bei der weiblichen Ratte die Hypophyse zur LH-Ausschüttung anregt (besonders deutlich demonstriert am juvenilen Tier) und dadurch Ovulation sowie Corpus luteum Bildung verursacht.

Inzwischen wurde dieser positive "feed-back-mechanism" auch für den Menschen bestätigt.

II. Die psychische Brunst

Es wurde schon erwähnt, daß Rattenweibchen nur in einem bestimmten Zyklusstadium, nämlich zur Zeit der Ovulation, die Begattung zulassen. Für die Auslösung des Sexualtriebes ist außer einem bestimmten Keimdrüsenhormonspiegel ein intaktes Erotisierungszentrum Voraussetzung.

Das Erotisierungszentrum ist nicht gleich bedeutend mit dem Sexualzentrum. Dies schließt HOHLWEG[6] daraus, daß eine Störung des Sexualzentrums zur Keim-

drüsenatrophie und zum Erlöschen der psychischen Brunst führt; hingegen kommt es durch Läsionen bestimmter Gehirnteile zur Brunstlosigkeit ohne Störung der Keimdrüsenfunktion (DEY et al)[7]. Durch eine elektrolytische Läsion im Hypothalamus - rostral der corpora mammilaria- konnte das Erotisierungszentrum ausgeschaltet werden. Es läßt sich dann auch durch Zufuhr großer Mengen an Sexualhormon keine psychische Brunst erzeugen.

Die direkte Wirkung der Sexualhormone auf das Erotisierungszentrum bewies HOHLWEG[8] durch intrazerebrale Testosteroninjektion beim kastrierten Rattenbock. Schon mit einem Zehntel der bei subcutaner Injektion notwendigen Testosterondosis konnte auf diese Weise Brunst ausgelöst werden.

III. Die Determination der Sexualorgane und des Sexualtriebes.

Durch zahlreiche Tierversuche gelang es DÖRNER und DÖCKE[9] zu beweisen, daß der HOHLWEG-Effekt geschlechtsspezifisch weiblich ist. So konnten sie z.B. beobachten, daß nach subcutaner Injektion von 30 ug Östradiolbenzoat nach 96 Stunden der Gonadotropingehalt der Hypophyse beim Männchen unverändert war, während er beim Rattenweibchen auf die Hälfte des Wertes sank. Beim Weibchen sensibilisiert das Östrogen einerseits den Hypophysenvorderlappen gegenüber der Wirkung des Gonadotropin-releasing-factors und wirkt andrerseits auf ein bestimmtes

Zentrum im Hypothalamus ein; das Zusammenspiel beider Faktoren führt zunächst zum Anstieg der Gonadotropinsekretion, dann zur Ausschüttung von LH, wodurch die Ovulation ausgelöst wird.

Die immer weiblich angelegte Reaktionsform des HVL-Hypothalamus-Systems wird prä- bzw. postnatal durch die Testosteronsekretion der Hoden des Foeten bzw. Neugeborenen in die männliche Reaktionsform transformiert. Werden Rattenmännchen am ersten Tag nach der Geburt kastriert und wird ihnen das Ovar eines neugeborenen Weibchens in die Niere implantiert, so reagiert das Ovar, wenn die Tiere das Reifealter erreicht haben, auf Östrogeninjektion mit Corpus luteum Bildung; werden Männchen aber erst im Alter von vier Wochen kastriert, dann reagieren implantierte Ovarien nicht.

Untersuchungen von PHOENIX[10], DÖRNER[9], NEUMANN[11] et al widerlegten die These, daß der Geschlechtstrieb chromosomal festgelegt ist. Experimente ergaben, daß die Sexualhormone während der Fetalzeit eine differenzierende Wirkung auf Zentren ausüben, die für den Sexualtrieb wichtig sind. Beim erwachsenen Tier aktivieren sie den in der Fetalzeit determinierten Trieb.

DÖRNER[12] zieht aus seinen eigenen Ergebnissen und denen anderer Endokrinologen, wie PHOENIX[10], YOUNG[10] und HARRIS[13], folgenden Schluß:

Bei Säugetieren findet eine hormonelle Differenzierung des Erotisierungszentrums im Hypothalamus in einer "kritischen" Periode der Ontogenese statt. Hierbei

wird die männliche, weibliche oder intersexuelle Triebrichtung durch die Art und Menge der einwirkenden Sexualhormone festgelegt. Bei der Ratte liegt diese kritische diencephale Phase perinatal, beim Menschen vermutlich schon praenatal.

Unabhängig vom genetischen oder gonadalen Geschlecht kommt es bei einem bestimmten Androgenspiegel zur männlichen Entwicklung des Erotisierungszentrums; postpubertäre Androgenstimulation führt dann zu männlichem Sexualverhalten.

Analog dazu tritt weibliche Differenzierung des Erotisierungszentrums auf, wenn zur Zeit der kritischen diencephalen Phase Androgenmangel herrscht. Durch diese Tierversuche gewann DÖRNER[14] wichtige Erkenntnisse für die Pathogenese der Homosexualität.

IV. Eigene Versuche

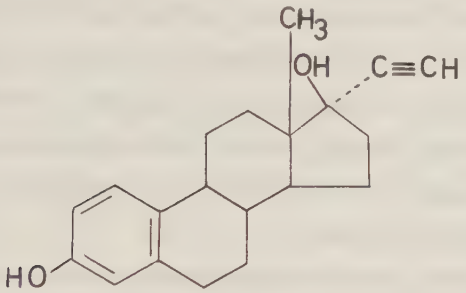
1. Themenstellung:

Nach der Konstitutionsaufklärung der Sexualhormone gelang auch ihre synthetische Darstellung aus tierischen bzw. pflanzlichen Steroiden, wodurch erst ihre breite, therapeutische Anwendung möglich wurde. Sowohl Östradiol und Progesteron als auch Testosteron konnten jedoch nur per injectionem verabreicht werden, da sie bei oraler Gabe durch die Pfortader in die Leber gelangen und dort weitgehend inaktiviert werden.

1938 gelang es HOHLWEG UND INHOFFEN[15] mit dem Äthinylöstradiol und dem Pregneninolon (Ethisteron) ein oral wirksames Östrogen, bzw. Gestagen, zu synthetisieren.

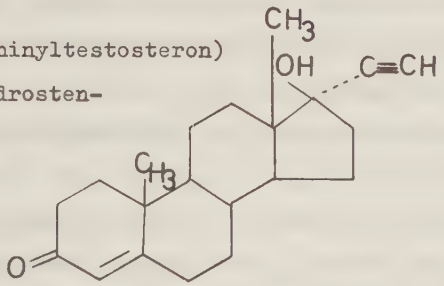
Äthinylöstradiol

17α-Äthinyl-1,3,5,(10)-Östratrien-3,17β-diol



Pregneninolon (Äthinyltestosteron)

17α-Äthinyl-4,Androsten-17β-ol-3-on



Mit diesen beiden Substanzen war auch die praktische Voraussetzung für die Entwicklung der "Pille" gegeben. Während auch heute noch alle gebräuchlichen Ovulationshemmer als Östrogen Äthinylöstradiol bzw. deren Methyläther enthalten, wurde das Pregneninolon durch eine Reihe von neu entwickelten Gestagenen verdrängt.

Bei Untersuchungen über die Wirkung von Retrogestagenen (die Substanzen wurden in den Forschungslaboratorien

der Firma Hoffmann- La Roche in Basel entwickelt) auf die Ovarialfunktion und den Vaginalzyklus von Rattenweibchen machten HOHLWEG UND MAYER[16] eine interessante Entdeckung:

Während 250 µg Progesteron 3 x wöchentlich s.c. verabreicht keinen Einfluß auf den Östruszyklus geschlechtsreifer Rattenweibchen hatten, kommt es, wenn jeweils 250 µg der Retrogestagene Ro 6-0175, Ro 4-8347 bzw. Ro 6-3129 in der gleichen Art verabfolgt werden, zum Sistieren der Zyklen. Die Ovarien der Tiere zeigen aber keine Hemmung! Sie enthalten gut entwickelte Follikel und Corpora lutea.

Auf Grund dieser Beobachtung wurde der Einfluß der Retrogestagene auf den Daueröstrus kastrierter, östrogenisierter Rattenweibchen geprüft. Die einmalige Injektion von 250 µg der Retrogestagene führte nach 48 Stunden zur Aufhebung der Keratinisierung des Vaginalepithels. Für 2 bis 3 Tage trat eine typische "Verschleimung" ein, dann zeigten die Vaginalabstriche wieder das für den Vollöstrus typische Schollenstadium.

Ich erhielt die Aufgabe festzustellen, ob die Hemmung der Keratinisierung des Vaginalepithels einen Einfluß auf die psychische Brunst der Rattenweibchen hat. Weiterhin sollte die Grenzdosis der Hemmwirkung der Retrogestagene auf den vaginalen und psychischen Östrus ermittelt werden.

1. Methodik der Versuche

Für die Versuche wurden 4 - 6 Monate alte Whistarratten mit einem Durchschnittsgewicht von 250 g verwendet.

Die Ovarektomie wurde in Äthernarkose ausgeführt: In Höhe der Lendenwirbelsäule wurde eine dorsale, mediane Hautinzision von ca. 1 cm Länge angelegt. Nach Durchtrennen des M. latissimus dorsi erfolgte die Entfernung der Ovarien samt des ovarialen Fettgewebes. Eine Ligatur war nicht erforderlich. Der Hautschnitt wurde mit einer Klammer verschlossen und mit Jod betupft. Nach etwa 5 Tagen war die Wunde verheilt und die Klammer wurde entfernt.

Ab 5. bis 8. Tag nach der Kastration zeigten sämtliche Tiere das "Diöstrusstadium", und es konnte mit der Östrogenisierung begonnen werden.

Die Östrogenisierung erfolgte während der gesamten Versuchsdauer durch subcutan verabreichte Dosen von 5 µg Östradiolbenzoat* in 0.2 ml Sesamöl, drei mal wöchentlich.

Die Vaginalabstriche wurden mit Hilfe einer Platinöse auf einen Objektträger gebracht, hitzefixiert, 5 Minuten mit Methylenblau gefärbt und mikroskopisch befundet. Anhand der Abstriche lassen sich die einzelnen Östrusstadien ablesen (Östrustest nach ALLEN-DOISY)[17]. Sie werden mit einer Punktzahl von 0 bis 4 bewertet (HOHLWEG)[18].

---

*Wir danken der Firma Schering A.G., Berlin, für die Überlassung von "Progynon B".

Di-Östrus:	Stadium 0	= Schleim, Leukozyten, einzelne Epithelien
	Stadium 1	= Abnahme von Schleim und Leukozyten
Pro-Östrus:	Stadium 1-2	= Epithelien nehmen zu
	Stadium 2	= Epithelstadium (nur kernhaltige Epithelien)
	Stadium 2-3	= Auftreten von keratinisierten, kernlosen Epithelien: "Schollen"
Voll-Östrus:	Stadium 3	= reines Schollenstadium
Met-Östrus:	Stadium 3-4	= Schollen, Epithelien und Leukozyten
	Stadium 4	= Leukozyten, Epithelien und wenig Schollen

Nach Ovarektomie erwachsener Rattenweibchen wird das Vaginalepithel dünn und die Tiere befinden sich ständig im "Di-Östrus-Stadium". Sobald Östrogen injiziert wird, baut sich das Vaginalepithel neu auf und wird mehrschichtig. Die obersten Zellschichten verhornen und werden als "Schollen" abgestoßen. Der Pro-Östrus tritt ca. 36 Stunden, der Voll-Östrus 48 bis 72 Stunden nach einer Östrogeninjektion ein.

Eine Woche nach Beginn der Östrogenzufuhr zeigten die Abstriche der kastrierten Weibchen alle das für den Voll-Östrus typische Bild.

Beobachtung des Brunstverhaltens: Das psychische Brunstverhalten des Rattenweibchens hat KUN[19] eingehend untersucht. Er beschreibt beim Zusammentreffen eines

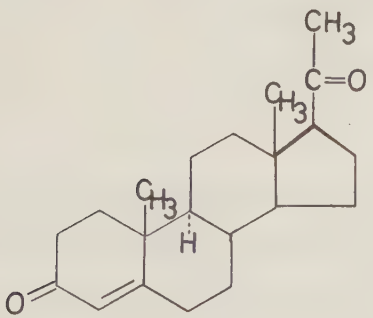
Rattenbockes mit einem brünstigen Rattenweibchen dessen springende, fahrige Bewegungen, dann plötzliches Stillstehen mit Zittern der Ohren und als Hauptcharakteristikum den "Lordosereflex": eine tiefe, sattelförmige Eindellung der Wirbelsäule, sobald der Bock das Weibchen bespringt. Versuche von HOHLWEG und KNAPPE[20] konnten dieses Verhalten bestätigen.

Um das Brunstverhalten der Versuchstiere zu beobachten, wurde jeweils ein kastriertes, östrogenisiertes Tier in den Käfig des Rattenbockes gesetzt. Dieser war vorher auf seine Aktivität geprüft worden. Es wurden nur sehr aktive Böcke bei den Versuchen verwendet.

3. Testsubstanzen

A) Progesteron

Δ^4-Pregnen-3,20-dion



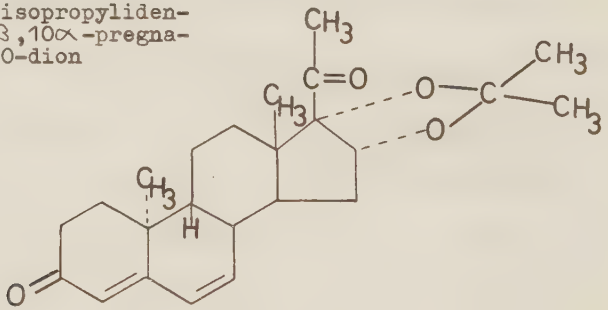
B) Retrogestagene

Seit es INHOFFEN UND HOHLWEG 1937 gelang, das erste oral wirksame Gestagen - das 17 -Äthinyltestosteron - zu synthetisieren und dessen orale Wirksamkeit zu beweisen, wurden zahlreiche chemisch verschiedene "Gestagene" synthetisiert, deren qualitative wie auch quantitative Wirksamkeit recht unterschiedlich ist.

Die untersuchten Retrogestagene wurden von Hoffmann-La Roche, Basel, entwickelt. Sie haben folgende Strukturformeln:

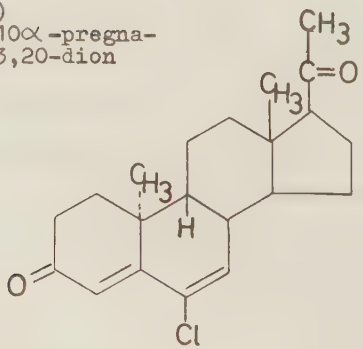
Ro 6-0175

16α,17α-o-isopropyliden-dihydroxy-9β,10α-pregna-4,6-dien-3,20-dion



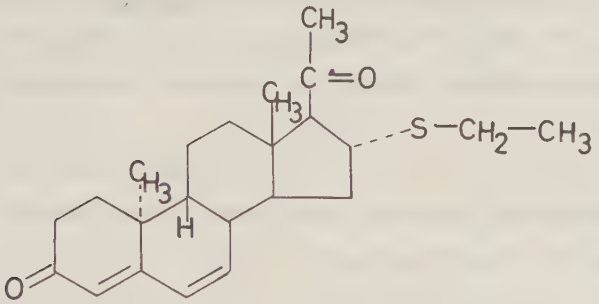
Ro 4-8347

(Trengestone)
6-Chlor-9β-10α-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion



Ro 6-3129

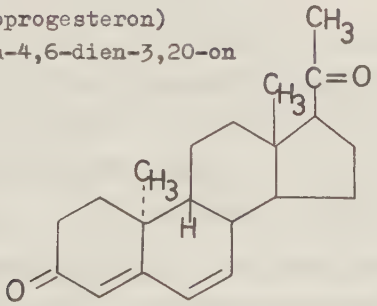
16α-Thioaethyl-9β-10α-pregna-4,6-dien-3,20-on



Ro 4-6468

(6-Dehydroretroprogesteron)

9β-10α-pregna-4,6-dien-3,20-on



Die Test-Substanzen wurden subcutan injiziert. Die zu verabreichende Menge war jeweils in 0.2 ml Methylcelluloselösung enthalten. Die Methylcelluloselösung (MCL) wurde folgendermaßen hergestellt: 1 g Methylcellulose wird mit 100 ml Wasser versetzt und unter ständigem Rühren zum Sieden erhitzt.

Nach 24 Stunden wird die Lösung filtriert und im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Herstellung der Steroidsuspensionen sei am Beispiel vom Ro 6-0175 beschrieben. Dieses Präparat sollte mit 250 µg, 150 µg, 50 µg und 25 µg getestet werden.

75 mg Ro 6-0175 wurden in einer Achatreibschale mit dem Pistill feinstens zerrieben und das Pulver in 60 ml MCL suspendiert = SPA

75 mg Ro 6-0175 in 60 ml MCL = SPA : 250 µg / 0.2 ml
30 ml SPA + 20 ml MCL = SPB : 150 µg / 0.2 ml
20 ml SPB + 40 ml MCL = SPC : 50 µg / 0.2 ml
30 ml SPC + 30 ml MCL = SPD : 25 µg / 0.2 ml

Die Suspensionen können einfacher mit einem Ultraschalldesintegrator hergestellt werden. Das Steroidpulver wird mit der berechneten MC-Lösung vermischt und 10 - 15 Minuten lang beschallt.

4. Versuchsdauer und Versuchsbedingungen

Den kastrierten Rattenweibchen, die 3 x wöchentlich 5 µg Östradiolbenzoat s.c. erhielten, wurde jeweils am Tag nach einer Östrogeninjektion das zu testende Steroid einmalig s.c. injiziert. Die Vaginalabstriche wurden täglich morgens kontrolliert.

Eine Östrushemmung wurde registriert, wenn ein Abstrich frei von Schollen war und nur kernhaltige Epithelien, Leukozyten und Schleim enthielt, d.h. ein deutlicher Mucifizierungs-Effekt bestand. Ergab ein Abstrich an einem Tag ein Metöstrusstadium und am nächsten wieder Vollöstrus, dann wurde dies nicht als Hemmung gewertet.

Die psychische Brunst wurde während der Dauer des Versuches immer abends getestet, da die Ratten als Nachttiere normalerweise in diesem Zeitabschnitt stärker erotisiert sind. Kam der Lordosereflex nicht in der ersten Minute zustande, so war er in den folgenden drei Testminuten auch negativ.

Mit jeder Versuchsreihe lief eine Kontrolle mit der gleichen Anzahl nur östrogenisierter Tiere zum Vergleich mit.

Die Versuche wurde in etwa unter gleichen äußeren Bedingungen (Temperatur, Beleuchtung, Zeit, Nahrung) ausgeführt.

Sofern die gleichen Tiere für eine weitere Versuchsreiche gebraucht wurden, bekamen sie eine Ruhepause von mindestens zweieinhalb Wochen.

5. Tabellen und Ergebnisse der Versuche

Tabelle II

Kastrierte Rattenweibchen	Zahl der Tiere	vagin.Östrus (Schollenstad.)	psych.Östrus (Lordosereflex)
3 x wöchentl. 5 µg Östradiol-benzoat s.c.	50	50/50	43/50

Die östrogenisierten, kastrierten Weibchen zeigten alle einen vaginalen Östrus, während der psychische Östrus (Lordosereflex) nur bei 86 % der Tiere beobachtet wurde.

Tabelle III

Progesteron	Zahl der Tiere	vagin.Östrus (Schollenstad.)	psych. Östrus (Lordosereflex)
500 µg	13	13/13	12/13
1000 µg	10	10/10	9/10

Weder die s.c. Injektion von 500 µg, noch die von 1000 µg Progesteron hatte einen Einfluß auf das Schollenstadium und das Brunstverhalten der östrogenisierten, kastrierten Rattenweibchen.

Tabelle IV

Ro 6-0175	Zahl der Tiere	vaginaler Östrus (Schollenstad.)	psych. Östrus (Lordosereflex)
25 µg	14	7/14	9/14
50 µg	13	3/13	4/13
150 µg	12	0/12	2/12
250 µg	6	0/6	0/6

Ro 6-0175 hat von den untersuchten Substanzen den größten Hemm-Effekt, sowohl auf die vaginale als auch die psychische Brunst. Schon bei der Dosis von 25 µg zeigte ein Teil der Weibchen heftige Abwehrreaktionen gegenüber den zugesetzten Männchen. 50 µg wirkten auf den vaginalen und psychischen Östrus signifikant hemmend.

Tabelle V

Ro 4-8347	Zahl der Tiere	vaginaler Östrus (Schollenstad.)	psych.Östrus (Lordosereflex)
25 µg	13	13/13	11/13
50 µg	13	11/13	9/13
150 µg	12	0/12	12/12
250 µg	12	0/12	12/12
500 µg	12	0/12	10/12

Ro 4-8347, welches nach den Tierexperimenten von HOHLWEG UND MAYER[21], sowie denen von BLOBEL[22] die FSH-Sekretion steigert, wofür auch klinische Untersuchungen sprechen (HAMMERSTEIN[23], HAUSER[24] et al), hemmt zwar mit 150 µg das Schollenstadium, hat jedoch selbst mit 500 µg noch keinen Einfluß auf die psychische Brunst.

Tabelle VI

Ro 6-3129	Zahl der Tiere	vaginaler Östrus (Schollenstad.)	psych. Östrus (Lordosereflex)
25 µg	6	6/6	6/6
50 µg	10	9/10	5/10
150 µg	10	5/10	4/10
250 µg	13	5/13	5/13
500 µg	6	0/6	4/6

Nach der Injektion von Ro 6-3129 erschienen die Tiere letharg. Die Grenzdosis für vaginalen wie psychischen Östrus lag etwa bei 150 µg.

Tabelle VII

Ro 4-6468	Zahl der Tiere	vaginaler Östrus (Schollenstad.)	psych.Östrus (Lordosereflex)
50 µg	6	6/6	6/6
150 µg	6	6/6	4/6
450 µg	26	22/26	24/26
900 µg	26	2/26	14/26

Ro 4-6468 wirkte erst mit 900 µg hemmend, wobei die Hemmung der psychischen Brunst mit 53 % angenommen werden kann, da die östrogenisierten, kastrierten Kontrollweibchen nur in 86 % mit dem Lordosereflex reagieren.

Die brunsthemmende Wirkung der Retrogestagene hält bei einmaliger Injektion bis zu 5 Tagen an; dann zeigen die Abstriche wieder reine Schollenstadien und auch die psychische Brunst ist wieder vorhanden.

V. Diskussion

Seit ALLEN & DOISY'S Entdeckung des Östrustestes stand fest, daß die Keratinisierung des Vaginalepithels bei ovarektomierten Nagern (Maus, Ratte, Meerschweinchen) durch adäquate Östrogendosen bewirkt wird (ROBSON und WIESNER 1931[25], PINCUS und THIMAN 1950[26]). Bei inadäquater Dosierung entsteht Muzifizierung des Epithels (ROBSON UND WIESNER 1931[25], MEYER UND ALLEN 1932[27]).

Über die Rolle der Corpus luteum Funktion für die zyklischen Veränderungen des Vaginalepithels wurden unterschiedliche Ansichten veröffentlicht.

1939 stellten HISAW, MEYER und WEICHERT[28] fest, daß eine keratinisierende Dosis Östrogen plus Progesteron zur Verschleimung des Vaginalepithels führt, was HARTMAN und SPEERT 1941[29] und JONES und ASTWOOD 1942[30] bestätigen konnten. Nach Versuchen von EVERETT 1944[31], FORD UND YOUNG 1951[32] ist Progesteron an der Schollenbildung und an den zyklischen Veränderungen des Vaginalepitehels beteiligt. FORD[33] fand nach Progesterongabe (100 - 600 µg) die Schollenbildung nicht signifikant vermehrt.

1967 stellte ZUCKER[34] fest, daß Progesteron keinen Einfluß auf das Schollenstadium von Rattenweibchen hat, die sich aus pathologischen Gründen in einem Dauer-östrus befinden. Zum selben Ergebnis kamen 1970 HOHLWEG UND MAYER[16] bei Versuchen mit östrogenisierten, kastrierten Rattenweibchen.

HOHLWEG[35] hat andrerseits schon 1934 festgestellt, daß die Zufuhr von hohen Östrogendosen bei Rattenweibchen mit funktionierenden Corpora lutea keinen Daueröstrus erzeugt. Er schreibt wörtlich:

"Bei lactierenden Rattenweibchen ist es uns selbst durch tägliche Zufuhr von 10 RE Follikelhormon noch nicht gelungen,einen Östrus hervorzurufen. Es ist das Ovar, wahrscheinlich sind es die Corpora lutea desselben, welche die Östruswirkung des Follikelhormons hemmen,und zwar wird vom Ovar aus direkt das Reaktionsvermögen der Vaginalschleimhaut auf Follikelhormon aufgehoben. Wenn wir mit Progynon gespritzte säugende Rattenweibchen kastrierten, so trat augenblicklich Östrus auf, während unkastrierte lactierende Tiere, die weiter mit denselben Dosen behandelt wurden, keine positive Reaktion zeigten. Dazu ist zu bemerken, daß das im Kaninchentest (ALLEN UND CORNER) nachweisbare Corpus luteum - Hormon, selbst in großen Dosen verabreicht, bei der kastrierten Ratte die Reaktionsfähigkeit der Vagina auf Follikelhormon nicht aufhebt. Im Gegenteil verhindern große Dosen von Follikelhormon die Wirksamkeit des Corpus luteum- Hormons auf den Kaninchenuterus" .

HISAW UND LEONHARD[36] vertreten die Ansicht, daß die Corpora lutea außer dem Progesteron ein "mucifying hormone" produzieren, wofür auch Versuchsergebnisse von BROUHA UND DESCLIN[37] sprechen.

Tatsache ist, daß, solange funktionierende Gelbkörper vorhanden sind, das Follikelhormon weder vaginalen noch psychischen Östrus auszulösen im Stande ist.

Da Progesteron weder die keratinisierende noch die erotisierende Wirkung des Follikelhormons hemmt, muß der Schluß gezogen werden, daß die Annahme eines "mucifying" bzw. östrushemmenden Corpus luteum Faktors berechtigt ist.

DE FREMERY[38] et al berichten über unterschiedliche Wirkungen von Corpus luteum Extrakten und reinem Progesteron. Sie nehmen an, daß das Corpus luteum ein besonderes brunsthemmendes Hormon produziert, für welches sie den Namen "DESENSIN" vorschlagen.

Über "Die Wirkung der Sexualhormone und einiger Gestagene auf die zytologischen Veränderungen des Vaginalepithels und die Ovarialfunktion der Ratte", berichteten HOHLWEG UND MAYER auf der 6. Tagung der Fertilitätsgesellschaften von Deutschland und Österreich (26./ 27. 9. 1970) in Hamburg. Sie fanden in den Retrogestagenen Ro 6-0175, Ro 4-8347 und Ro 6-3129 Stoffe, die eine Wirkung haben, wie sie dem hypothetischen "mucifying hormone", einem besonderen Corpus luteum Faktor, zugesprochen wird.

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die Retrogestagene Ro 6-0175, Ro 6-3129 und in geringem Maße auch Ro 4-6468 genauso wie funktionierende Gelbkörper imstande sind, die östrogenbedingte Keratinisierung des Vaginalepithels und die psychische Brunst zu hemmen.

VI. Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung von Progesteron und vier verschiedenen Retrogestagenen auf den vaginalen und psychischen Östrus ovarektomierter, östrogenisierter Ratten untersucht.

Die Zufuhr von 3 mal wöchentlich 5 µg Östradiolbenzoat s.c. führt bei kastrierten Rattenweibchen zu vaginalem Daueröstrus (Schollenstadium) und zur psychischen Dauerbrunst.

Die einmalige Injektion von 1000 µg Progesteron beeinflußt weder das Schollenstadium, noch das Brunstverhalten der östrogenisierten Weibchen.

Die Injektion von 50 µg des Retrogestagens Ro 6-0175 führte zu einer signifikanten Hemmung des vaginalen und psychischen Östrus, die 3 - 4 Tage anhält.

Dieselbe Wirkung erzielt man mit 150 µg Ro 6-3129 bzw. mit 900 µg Ro 4-6468.

Das Retrogestagen Ro 4-8347, welches die FSH-Sekretion stimuliert, hemmt zwar mit 150 µg den vaginalen Östrus, hat jedoch selbst mit 500 µg noch keinen Einfluß auf den psychischen Östrus.

VII. Literatur

1) HOHLWEG, W.: "Biologie und Pathologie des Weibes", L.Seitz. Urban u. Schwarzenberg, (1953) II. Aufl., II. Kap.:"Die Hormone der Keimdrüsen": 536

2) HOHLWEG, W. UND K.JUNKMANN: Klin.Wschr. 11(1932): 321

3) HOHLWEG, W.: Aus einem Vortrag über "die kybernetische Steuerung innersekretorischer Drüsen"- gemeinsame Tagung d. Deutschen Ges. für Biophysik e.V., der Österreichischen Ges. für reine und angewandte Biophysik u. der Schweizerischen Ges. für Strahlenbiologie. Wien, Sept. 1964.

4) DÖRNER, G. UND W.HOHLWEG: Endocrinologie 36 (1958): 40

5) HOHLWEG, W.: "Biologie und Pathologie des Weibes", L.Seitz. Urban u. Schwarzenberg, (1953) II. Aufl., II. Kap.:"Die Hormone der Keimdrüsen": 573

6) HOHLWEG, W.: "Biologie und Pathologie des Weibes", L.Seitz. Urban u. Schwarzenberg, (1953) II. Aufl., II. Kap.:"Die Hormone der Keimdrüsen": 558

7) DEY, F.L., FISCHER, C.,BARRY, C.M.AND S.W.RANSON: Am.J.Physiol. 129 (1940): 39

8) HOHLWEG, W.:"Biologie und Pathologie des Weibes", L.Seitz. Urban u. Schwarzenberg, (1953) II. Aufl., II. Kap:"Die Hormone der Keimdrüsen": 559

9) DÖRNER, G. UND F.DÖCKE: J.Endocr. 30 (1964): 265

10) PHOENIX, CH. H., GOY, R.W., GERALL, A.A. AND W.C.YOUNG: Endocrinology 65 (1959): 369

11) NEUMANN, F. UND W.ELGER: J. Endocr. 36 (1966): 353

12) DÖRNER, G.: Zbl. Gynäk. I (1968): 69

13) HARRIS, G.W.: Endocrinology 75 (1964): 627

14) DÖRNER, G.: German Medical Monthly XV 2 (1970): 108 Acta biol.med.germ. 19(1967): 569

15) HOHLWEG, W. UND H.H.INHOFFEN: Naturwiss. 26 (1938):96

16) HOHLWEG, W. UND H.G.K.MAYER: Vortrag über "die Wirkung der Sexualhormone und einiger Gestagene auf die zytologischen Veränderungen des Vaginalepithels und die Ovarialfunktion der Ratte". 6. Tagung f.Fertilitätsgesellschaften von Deutschland und Österreich, Hamburg, September 1970

17) ALLEN, E. AND E.A.DOISY: J.A.M.A.81 (1923): 819

18) HOHLWEG, W.: "Biologie und Pathologie des Weibes, L.Seitz, Urban u. Schwarzenberg, 1953, II. Aufl., II. Kap.:"Die Hormone der Keimdrüsen": 543

19) KUN, H.: zitiert in:"Biologie und Pathologie des Weibes, L.Seitz, Urban u. Schwarzenberg, 1953, II. Aufl., II. Kap.:"Die Hormone der Keimdrüsen": 557

20) HOHLWEG, W., KNAPPE, G. UND K.MOLKETIN: Acta Neurovegetativa XXIII 3 (1962): 356

21) HOHLWEG, W. UND H.G.K.MAYER: Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften 25 (1970): 374

22) BLOBEL, R.: Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften 25 (1970): 386

23) HAMMERSTEIN, J.: Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften 25 (1970): 296

24) HAUSER, G.A.: Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften 25 (1970): 490

25) ROBSON, J.M. AND B.P.WIESNER: Quart. J.exper.Physiol. 21 (1931): 217

26) PINCUS, G. AND K.V.THIMAN: The Hormones II, p.8 Publ. Acad. Press, N.Y. 1950

27) MEYER, R.K. AND W.M.ALLEN: Anat. Rec. 56 (1933): 321

28) HISAW, F.L., MEYER, R.K. AND C.K.WEICHERT: Proc. soc. exper.Biol. a.Med.(am.) 25 (1928): 754

29) HARTMANN, C.G. AND H.SPEERT: Endocrinology 29 (1941): 639

30) JONES, G.E.S. AND E.B.ASTWOOD: Endocrinology 30 (1942): 295

31) EVERETT, J.W.: Endocrinology 34 (1944): 136

32) FORD, H.D. AND W.C.YOUNG: Endocrinology 49 (1951): 795

33) FORD, H.D.: Endocrinology 55 (1954): 230

34) ZUCKER, I.: J. Endocr. 38 (1967): 269

35) HOHLWEG, W.: Klin.Wschr. 13 (1934): 92

36) HISAW, F. AND S.L. LEONHARD: zitiert in "Methodik der Hormonforschung" II, Bomskov, Ch., Georg Thieme (1939): 341

37) BROUHA, L. ET L. DESCLIN: liége médicale 27 (1934): 1073

38) DE FREMERY, P., LUCHS, A. UND M.TAUSK: Pflüger's Archiv 231 (1932): 341

39) HOHLWEG, W.: "Biologie und Pathologie des Weibes, L.Seitz, Urban u. Schwarzenberg, 1953, II. Aufl., II. Kap.: "Die Hormone der Keimdrüsen": 533

L e b e n s l a u f

Barbara Schumacher, geb. am 28.1.1938 in Pforzheim.
Vater: Dr. Oskar Schumacher Mutter: Dr. Elisabeth, geb. Schulze
März 57 humanistisches Abitur am Reuchlingymnasium Pforzheim
März 60 Staatsexamen an der Krankengymnastikschule, Prof. Vogler, Berlin.
Danach krankengymnastische Tätigkeit an verschiedenen Krankenhäusern und Rehabilitationszentren in Deutschland, USA und Canada.
WS 66/67 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der FU, Berlin
Oktober 69 Physicum (FU)
SS 70 Fortsetzung des Studiums in Graz mit Dissertationsarbeit am Hormonlabor bei Herrn Prof. Hohlweg.
März 73 Ärztliche Prüfung an der FU, Berlin.